



Le point de vue du gynécologue : aspects pratiques

The gynecologist's point of view: practical aspects

Mots clés : Cancer du sein, Ménopause, Traitement hormonal substitutif, Gynécologue.

Keywords : Breast cancer, Menopausal, HRT, Gynecologist.

C. Pelissier-Langbort ⁽¹⁾

Le THS français ou traitement hormonal substitutif, c'est le HRT anglo-saxon, Hormonal Replacement Therapy.

Un cancer du sein, survenant sous ce type de traitement est aujourd'hui, plus que jamais, la hantise de tout gynécologue, qui délivre de telles thérapeutiques aux femmes ménopausées.

- La hantise de voir apparaître ce cancer attribué immédiatement par la femme et son entourage, aux hormones, à la contraception et, en particulier, à ce traitement hormonal ménopausique.
- La hantise de la découverte de ces cancers d'intervalle, infracliniques, le plus souvent dépistés, traqués même. Mais il existe également la crainte de l'apparition intempestive de cancers aigus, au développement si rapide et que le gynécologue clinicien voit de façon bien moins exceptionnelle qu'avant.
- La hantise, enfin, de bien respecter de nouvelles recommandations édictées par l'AFSSAPS [1] qui font office de législation et qui régissent, en fait, l'exercice du gynécologue libéral.

Comment en est-on arrivé là et pourquoi ? Que doit faire le gynécologue dans sa pratique quotidienne ?

Après l'euphorie de la précédente décennie où une nouvelle spécialité galénique apparaissait toutes les semaines, pour aider les femmes à ne plus endurer les troubles climatériques où le comprimé de la femme ménopausée devait vite remplacer celui de la contraception, et où le même comprimé devait aider les deux, le choc fut rude !

1. 72, rue d'Auteuil, 75016 Paris.

C'est bien entendu la *Women's Health Initiative*, en 2002 [2], et la *Million Women Study*, en août 2003 [3], qui ont embrasé les esprits, les médias audiovisuels et la presse écrite, balayant toutes les autres publications françaises et/ou européennes [4-6] totalement occultées et pourtant dignes d'intérêt.

Mais cette crise a montré la globalisation des décisions réglementaires des pays d'influence, et nous a fait assister à un phénomène sans précédent dans la pharmacopée.

Sur la base d'une étude américaine, majeure certes, de niveau 1, la *Women's Health Initiative* [2] utilise des produits peu employés en Europe et pas du tout en France (estrogènes équinés par voie orale et médroxyprogestérone acétate [MPA]), donnés à une population de femmes âgées (63 ans en moyenne) et dont les deux tiers étaient obèses et/ou diabétiques ou hypertendues, et dont les facteurs de risque diffèrent à l'évidence de ceux de la population européenne, faite de femmes récemment ménopausées, à l'indice de masse corporelle (IMC) beaucoup moins important. L'organisme européen de réglementation des médicaments a suivi la position de la FDA, il a limité les indications de tous les traitements hormonaux sans distinction et, bien entendu, chaque pays a suivi ses recommandations [7].

Aucune autre classe thérapeutique n'a connu une telle mesure conservatoire avec une seule molécule d'une classe médicamenteuse.

L'argument principal, et le plus valable, demeure l'absence d'études randomisées, contrôlées, en Europe, réalisées avec les molécules utilisées par les femmes européennes.

Ni l'industrie pharmaceutique ni Bruxelles n'ont eu la volonté de réaliser, enfin, une étude communautaire, fondée sur l'*Evidence Based Medicine*.

Les firmes pharmaceutiques ont préféré, soit retirer de la pharmacopée des produits passionnants (voie nasale), soit arrêter la commercialisation de produits innovants (association estroprogestative nasale), soit... disparaître (certaines voies orales). Seule la FDA ferait, semble-t-il, quelques études complémentaires.

L'habitude française du traitement "sur mesure" devrait donc être généralisée aujourd'hui : *"on en revient donc à une prescription individuelle de THS qui obéit à la règle de prescription de tout traitement, principe hérité d'Hippocrate : la balance bénéfice/risque"* [8].

L'indication de THS n'est pas remise en question lorsqu'il est prescrit pour soulager un symptôme gênant avec les restrictions imposées par l'AFSSAPS [1, 7] et nuancées dans le rapport de l'ANAES (par exemple "les bouffées de chaleur sévères" deviennent "ressenties comme gênantes par la femme").

En cas de maintien du THS sur une longue durée (au-delà en particulier des 5 ans préconisés) une réévaluation régulière s'impose tous les 6 à 8 mois. Le choix se fait en fonction de cette balance bénéfice/risque, et dépend des signes fonctionnels et de leur retentissement sur la qualité de vie de la femme (insomnie, anxiété, asthénie, atrophie vulvovaginale et dyspareunie), de ses plaintes, de ses souhaits.

Evidemment, cela impose de parler longuement avec les femmes, leur expliquer les obligations légales, de les informer le plus objectivement possible, sur nos connaissances en 2004, sans éluder le problème mammaire. Beaucoup plus que des chiffres qui effrayent, où chacun peut faire dire sa vérité, ce sont les risques inhérents à sa propre personnalité qu'il faut commenter et expliciter à la femme ménopausée.

Il faut, en fait, établir avec elle son profil personnel, et ce en toute confiance, tout noter avec soin sur un dossier documenté :

- la date de sa ménopause naturelle ou chirurgicale ;
- le temps écoulé depuis : le traitement n'est pas le même s'il a débuté après un traitement progestatif si en pré- ou péri-ménopause, ou au contraire après des périodes d'anarchie hormonale avec une hyperestrogénie et une hyperplasie endométriale par exemple ;
- sa parité, l'âge à sa première grossesse, l'allaitement et sa durée ;
- l'existence ou non de mastopathie bénigne ;
- ses antécédents familiaux de cancers du sein, mais aussi de cancers de l'ovaire ou d'autres cancers : orienter la patiente vers une consultation d'oncogénétique, s'il existe plus de deux cas dans l'apparenté direct ou dans des conditions particulières (femme jeune, cancer bilatéral, cancer du sein chez l'homme...) faisant évoquer la probabilité d'une mutation ;
- son poids, sa taille et donc son IMC et ses troubles métaboliques ou tensionnels ;
- l'absence ou non de tabagisme, en lui expliquant, que même un tabagisme passif augmente le risque de cancer du sein, dans des proportions identiques à celui du THS [9] ;
- son âge, enfin, car l'incidence du cancer du sein dépend de la tranche d'âge considérée et spontanément le risque est nettement accru entre 60 et 65 ans [10] ;
- au décours de cet interrogatoire, l'examiner consciencieusement sur le plan mammaire (assise, couchée, seins et aires ganglionnaires), la sensibiliser si possible à l'autopalpation.

Le cancer du sein est malheureusement fréquent, bien plus lié à l'âge et au déterminisme génétique qu'à un facteur purement hormonal. La méta-analyse de 1997 [11] le montrait parfaitement.

Les gynécologues européens et d'outre-Atlantique se sont souvent moqués de notre "exception française" :

- petites doses de 17 bêta-estradiol majoritairement cutané ou nasal ;
- progestatifs apoptotiques ne se mobilisant pas en d'autres substances [12, 13] ;
- traitements sur mesure "adaptés aux symptômes de la femme".

Une récente étude [14] semble montrer avec les 17 bêta-estradiol cutané et la progestérone naturelle, le bien-fondé de cette attitude.

En pratique

Le gynécologue doit avoir un dossier bien documenté. Les femmes devraient être initiées aux problèmes de la ménopause avant son installation, en période préménopausique et péri-ménopausique, par leur gynécologue praticien qui le note et traite, s'il y a lieu (polypes utérins, hyperplasie endométriale, endométriose et adénomyose, voire fibromes interstitiels ou mastopathies bénignes), par des progestatifs antigonadotropes.

Ces progestatifs inhibiteurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien sont, en France, dérivés de la progestérone et non des 19 nor stéroïdes. Ce serait des progestatifs apoptotiques qui n'auraient pas le même rôle néfaste que certains non stéroïdes.

Ils pourraient être agonistes ou antagonistes de mêmes estrogènes du sein in situ, très probablement en fonction de leur fixation ou non aux récepteurs A et B de la progestérone [2]. Si les patientes en font la demande, les femmes peuvent être traitées en cas de troubles climatiques

une fois la ménopause confirmée par le gynécologue avec un accord total entre la patiente et son médecin.

La mise en route devrait être alors réalisée avec la plus petite dose de 17 bêta-estradiol parentéral : crème, gel, patchs ou par voie nasale et ce du 1^{er} au 21 ou 25 de chaque mois.

La première année, et pour éviter une reviviscence ovarienne et des kystes fonctionnels ovariens, le progestatif choisi sera de préférence antigonadotrope dérivé de la 17-OH progestérone ou des norprégnanes. Ensuite, on pourra adjoindre de la progestérone naturelle ou la rétro-progestérone.

Si la femme manifeste des craintes, le gynécologue lui proposera un essai d'interruption de quelques mois. Les deux tiers des femmes qui consultent, même les plus angoissées reviennent assez rapidement, en raison d'une importante dégradation de leur qualité de vie avec :

- des douleurs musculaires et articulaires qui disparaissent dès la reprise du traitement ;
- des bouffées de chaleur et de transpirations nocturnes, qui causent une insomnie la nuit et une asthénie le jour ;
- une sécheresse vaginale, une atrophie vulvovaginale et une dyspareunie.

D'autres préfèrent opter pour la tibolone, progestatif nor stéroïde, qui a une sélectivité tissulaire particulière et qui, dès son absorption orale, se transforme en 3 α OH tibolone, 3 β OH tibolone et un $\Delta 4$ isomère.

Son action semblait neutre jusque-là sur le sein et des études sur les lignées cancéreuses MCF ont été réalisées avec des résultats intéressants [16]. Une étude sur des femmes ayant eu un cancer du sein est en cours en Europe.

Quoiqu'il en soit, qu'elles prennent ou non le THS ou la tibolone, les femmes ménopausées devraient toutes poursuivre leur suivi gynécologique avec un examen clinique, toucher vaginal tous les 6 à 8 mois :

- palpation des seins ;
- frottis cytologique tous les 1 an et demi-2 ans ;
- mammographie et échographie tous les 1 an et demi-2 ans.

Sinon, il y aurait une régression dans le suivi des femmes en France. Il ne faut surtout pas que les femmes, dans la tranche d'âge à risque, qui ont interrompu ou qui ne prennent pas de traitement s'imaginent être protégées, car une femme sur dix, aujourd'hui, risque un cancer du sein en France à cette période de vie.

Compte tenu de l'incidence du cancer du sein, le gynécologue est de plus en plus souvent confronté au diagnostic d'un cancer du sein, qu'il survienne chez une femme ménopausée ou non. Le vécu de l'annonce est-il différent avec ou sans THS, aujourd'hui autrement qu'hier, à l'époque où le souci mammaire restait loin derrière le frottis ? Alors que c'est tout le contraire aujourd'hui.

Annoncer le diagnostic est mettre le premier pas sur un chemin qui va être long et difficile (cf. à travers toutes les enquêtes "Parcours de femmes", "Parlons autrement du cancer", associations des patientes,...). La façon dont s'est déroulée l'annonce du diagnostic est primordiale dans le vécu ultérieur de la malade et du traitement. Cette annonce, certes, est souvent effectuée lorsqu'il existe une confirmation cyto- ou histologique et doit toujours être faite par le gynécologue connu de la femme. Une partie importante de la démarche de la patiente, face à

sa maladie, a cependant été déjà conduite, puisqu'elle commence au moment où le gynécologue palpe une anomalie, le radiologue voit une image radiologique anormale ou simplement la patiente palpe elle-même un nodule qui l'inquiète. La femme perdue et n'osant y croire va se reposer entièrement sur son médecin qui va devoir gérer l'épineux problème du rendez-vous dans un délai correct, dans une équipe pluridisciplinaire de préférence. Ce médecin va l'accompagner dans les premiers jours de déni et de panique pour gérer le plus calmement possible l'événement. Les femmes attendent énormément de leur gynécologue, qui est leur interlocuteur privilégié depuis de nombreuses années et toutes les informations échangées au préalable vont permettre une prise en charge partagée médecin-malade. Ensemble on a parlé de la ménopause, ensemble on assume le risque d'un cancer du sein, ensemble on a fait ce qu'il faut pour ne pas "rater" un diagnostic fréquent, ensemble on va se battre pour que tout se passe au mieux...

Certes, la peur du médico-légal est présente chez beaucoup de prescripteurs, mais ce que demandent les femmes que voient les cancérologues ultérieurement pendant de longs mois, et qu'elles rapportent le plus fréquemment, est une participation active sous forme d'une aide matérielle et morale (consultations rapides, coups de téléphone, échanges avec l'équipe soignante, lettres reçues des comptes-rendus), car beaucoup ont le sentiment, très souvent inexact, d'un abandon de leurs interlocuteurs médicaux qui ne doivent pas être négligés. Si la relation antérieure avec la patiente est de qualité, il n'y a aucune raison qu'elle s'altère au moment du diagnostic de la maladie, même si la patiente trouve pendant quelque temps un mode de réaction dans l'agressivité. Le suivi ultérieur, alterné avec l'équipe soignante, replace le **gynécologue** dans l'histoire de ces femmes.

Références bibliographiques

- [1] Mise au point actualisée sur le traitement hormonal: substitutif de la ménopause (THS) AFSSAPS, déc. 2003.
- [2] WHI Group. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321.
- [3] Million Women Study Collaborators (correspondance to V. Beral). *Lancet* 2003;362:419.
- [4] De Lignières B, de Vutharie F, Fournier S, Lê MG, Kuttann F. Combined Hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3 175 women. *Climateric* 2002;5:332-40.
- [5] Olsson EI, Ing Vall et al. Hormone replacement therapy containing progestins and given continually increases breast cancer risk in Sweden. *Cancer* 2003;97:1387-92.
- [6] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thrombo embolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- [7] ANAES. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause; Audition publique du 27 avril 2004. Faculté de Médecine Xavier Bichat.
- [8] Lesur A. De la difficulté d'une "information éclairée" sur le traitement hormonal de la ménopause. *La Lettre du Sénologue* 2004;23:3-5.
- [9] Khuder SA, Simon VJ Jr. Is there an association between passive smoking and breast cancer. *Eur J Epidemiol* 2000;16:1117-21.
- [10] Lê MG. THS et cancer du sein: bilan et perspectives en 2003. *La Lettre du Sénologue* 2003;21:18-23.
- [11] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [12] Desreux J, Kerbess F., Foidart JM et al. Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cells apoptosis in vitro and in vivo. *Breast* 2003;13:142-9.
- [13] Pelissier-Langbort C. L'apoptose mammaire. *La Lettre du Sénologue* 2003;22:23-5.
- [14] Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenet V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N. EPIC cohort (soumis pour publication 2004).
- [15] Balaguer P, Escande A, Servan N, Maudelonde T, INSERM U 540. Steroid activities of chlormadinone acetate and progesterone in: "Stéroïdes sexuel: le point sur l'action des estrogènes et des progestatifs". Montpellier 31 mars, 1-2 avril 2004, abstract.
- [16] Gompel A, Kandouz M et al. The effect of Tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cell. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(suppl. 1):77-9.